

El adipocito como biocomunicador

J.M. FERNÁNDEZ-REAL

Unitat de Diabetes, Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari de Girona
Dr. Josep Trueta. Girona. España.

El adipocito es una célula con una capacidad de generar y recibir información de su medio ambiente de una forma extraordinariamente eficiente. En conexión con la central integradora de datos (nuestro sistema nervioso central), parece interactuar constantemente con nuestro sistema inmunológico en la reacción adecuada del organismo ante estímulos exteriores (infección, exceso o déficit de aporte energético) e interiores (estrés, déficit en la disponibilidad de sustratos). Se revisa brevemente el sistema de señales intracrinas, paracrinas y endocrinas que utiliza el adipocito para esta labor.

THE ADIPOCYTE AS A BIOCOMMUNICATOR

Adipocytes show an extraordinarily efficient capacity to trigger and receive information from the environment. These cells are connected to a central data processor (our central nervous system), and seem to interact constantly with our immune system in producing an appropriate response of the body to external (infection, energy excess or deficit) and internal (stress, decreased substrate availability) stimuli. The system of intracrine, paracrine and endocrine signals used by adipocytes in this task is briefly summarized.

Key words: Adipose tissue. Obesity. Cytokines. Hormones. Hormonal receptors.

El tejido adiposo posee numerosas funciones que se han empezado a comprender en los últimos años. Clásicamente se lo ha considerado como un reservorio de energía. Aunque consume relativamente poco oxígeno en relación con otros órganos, participa de forma extraordinariamente efectiva en la regulación de la selección energética de la fisiología corporal. Los adipocitos sintetizan y liberan una gran variedad de péptidos y sustancias no peptídicas, además de su capacidad de almacenar y movilizar triglicéridos, retinoides y colesterol. El adipocito es un hábil generador de señales de comunicación en respuesta a estímulos de diferente índole. Estas señales de corto (intracrinas, paracrinas) y largo alcance (endocrinas) informan al resto de la fisiología de la necesidad de una respuesta inmediata o diferida^{1,2} (fig. 1). La importancia de la magnitud de esta respuesta se encuentra determinada por su posición en relación con otros tejidos y órganos, así como por el volumen relativo de este tejido.

La fisiopatología de la generación de estas señales tiene una importancia capital en el impacto deletéreo que un exceso de tejido adiposo puede ejercer sobre el organismo humano. Por su frecuencia y por sus consecuencias, el síndrome de resistencia a la insulina constituye el paradigma del papel central que puede ejercer el adipocito en la generación de enfermedades.

A continuación se desgana el posible papel de cada uno de los factores regulados por el tejido adiposo en relación con la fisiopatología de este síndrome.

SEÑALES ADIPOCITARIAS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Correspondencia: Dr. J.M. Fernández-Real.
Unitat de Diabetes, Endocrinologia i Nutrició.
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta.
Av. de Francia, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: uden.jmfernandezreal@htrueta.scs.es

Manuscrito recibido el 24-1-03; aceptado para su publicación el 27-1-03.

Palabras clave: Tejido adiposo. Obesidad. Citocinas. Hormonas. Receptores hormonales.

El adipocito genera una serie de sustancias que se hallan implicadas en el desarrollo de la hipertensión arterial, desde el angiotensinógeno al óxido nítrico (NO), además de la propia leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6).

Óxido nítrico (NO)

Se ha descrito la presencia de NO sintasa en el tejido adiposo, lo que indica que éste es una fuente potencial de producción de NO³. Un porcentaje importante de pacientes hipertensos son sensibles a la sal, lo que indica la dependencia de este tipo de hipertensión de la ingesta de sal. Aunque diferentes mecanismos pueden contribuir a esta hipertensión sensible a la sal, el NO podría desempeñar un papel importante⁴. La producción de NO en la hipertensión humana se halla disminuida⁵. La importancia de esta disminución se encuentra reflejada en el hecho de que el NO antagoniza los efectos de la angiotensina II sobre el tono vascular. Existen 3 isotipos de la NO sintasa: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e inducible (iNOS). La iNOS se halla implicada en la inmunidad innata y se expresa en respuesta a diferentes estímulos inflamatorios. Se ha sugerido que la iNOS puede ser crucial para el desarrollo de resistencia a la insulina⁶.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El TNF- α parece desempeñar un papel en la fisiopatología de la hipertensión asociada a la obesidad, a juzgar por su comportamiento en diferentes modelos experimentales de obesidad. Tanto en éstos⁷⁻¹⁰ como en personas obesas¹¹⁻¹³, el TNF- α se halla sobreexpresado en el tejido adiposo, en comparación con el encontrado en individuos delgados. El mecanismo del aumento del TNF- α asociado a la membrana del adipocito maduro "obeso" parece ser un incremento de la producción de TNF- α junto con una disminución de su tasa de procesamiento¹⁴. El adipocito subcutáneo muestra una expresión de ARNm del TNF- α 1,67 veces mayor que la del adipocito visceral¹⁵. No obstante, también se debe reconocer que la expresión de TNF- α en el tejido adiposo humano es relativamente baja¹⁵, y en un estudio sobre las diferencias arteriovenosas en el lecho adiposo subcutáneo se evidenció que éste no contribuía de forma significativa al TNF- α circulante¹⁶, aunque sí a la concentración circulante de las fracciones solubles de su receptor¹⁷. De hecho, el ARNm del receptor-2 del TNF- α (TNFR2) se halla significativamente sobreexpresado en el tejido adiposo de sujetos obesos, y esta expresión se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) y la relación cintura/cadera (ICC)^{18,19}.

El TNF- α estimula *in vitro* la producción de endotelina-1²⁰ y de angiotensinógeno²¹ (véase más adelante). En un modelo animal de rata espontáneamente hipertensa, la síntesis y secreción de TNF- α en respuesta al lipopolisacárido (LPS) se hallaba significativamente incrementada en relación con el grupo

control no hipertenso²².

En humanos, el *locus* del gen del TNF- α parece hallarse involucrado en la hipertensión asociada a la resistencia a la insulina²³. También se ha encontrado una asociación entre la concentración de TNF- α y la presión arterial sistólica en sujetos con un amplio rango de adiposidad corporal²⁴. No obstante, el significado y la consistencia de esta asociación no están claros, dados los argumentos aportados con anterioridad. En monocitos circulantes de pacientes hipertensos se ha descrito un aumento en la secreción de TNF- α ²⁵, que también determina una disfunción endotelial relacionada con la resistencia a la insulina²⁶.

El TNF- α señala a través de 2 receptores de membrana bien conocidos (TNFR): TNFR1 (p60) y TNFR2 (p80)^{27,28}. Las fracciones solubles circulantes de estos receptores, sTNFR1 y sTNFR2, resultan de la proteólisis de la porción extracelular del receptor cuando el TNF- α se une a él^{29,30}. La cuantificación de estos sTNFR es bastante reproducible en el mismo individuo³¹, y se cree que constituye un indicador sensible de la activación del sistema del TNF- α ³². En un estudio reciente, la razón sTNFR2/sTNFR1 se asoció positivamente con la presencia de presión arterial sistólica y diastólica³³. Después de disminuir la presión arterial mediante un programa de ejercicio, esta razón descendió en pacientes con diabetes mellitus tipo 2³³.

Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es una citocina multifuncional producida por diferentes tipos celulares, incluidos las células del sistema inmunológico, las células endoteliales, los fibroblastos, los miocitos y las células del tejido adiposo, que intermedian en la respuesta inflamatoria y al estrés. El tejido adiposo visceral produce 3 veces más IL-6 que el subcutáneo³⁴. Dado que el drenaje venoso del adipocito visceral fluye directamente al hígado, el aumento de la circunferencia de la cintura parece conferir un mayor impacto metabólico. La concentración de IL-6 en el fluido intersticial del tejido adiposo subcutáneo se incrementa posprandialmente, en paralelo al aumento de la glucemia y la insulinemia³⁵. Este hallazgo sugiere que la IL-6 podría modular el metabolismo hidrocarbonado del tejido adiposo. Se ha calculado que una tercera parte de la concentración circulante de IL-6 proviene del tejido adiposo¹⁶. La producción y la concentración circulante de IL-6 se asocian significativamente con el IMC y otras medidas de adiposidad corporal en varones y mujeres posmenopáusicas^{34,36,37}. La concentración de IL-6 en la arteria abdominal también se asocia al IMC³⁴. El tabaquismo también parece influir en la concentración circulante de IL-6³⁶.

En estudios recientes, la concentración circulante de IL-6 se asoció de forma significativa con la presión arterial en mujeres aparentemente sanas^{36,37}, aunque no todos los estudios concuerdan con esta asociación³⁸. Un polimorfismo del gen de la IL-6 tam-

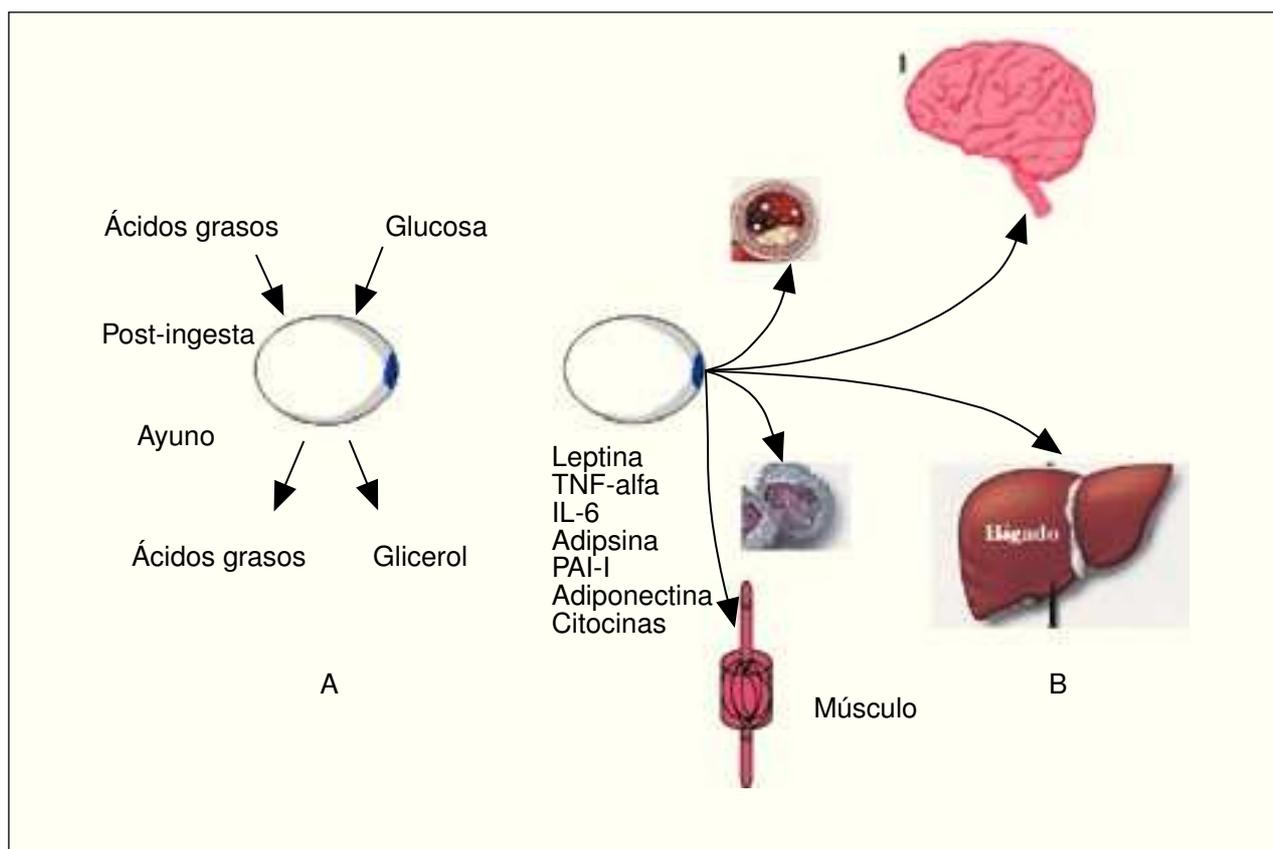


Fig. 1. El adipocito ha pasado de ser considerado como un mero receptor y emisor de sustratos energéticos (A) a una célula que interactúa con otros órganos y tejidos en un proceso de biocomunicación continua (B).

bién se ha relacionado con hipertensión³⁹. De hecho, la IL-6 estimula el sistema nervioso central y el sistema nervioso simpático, lo que puede desembocar en hipertensión^{40,41}. La administración de IL-6 conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca en mujeres sanas y a un incremento de la concentración plasmática de noradrenalina en mujeres con fibromialgia⁴². La IL-6 también podría conducir a un aumento del colágeno de la pared vascular⁴³, así como a la inducción de la síntesis de fibrinógeno, un determinante mayor de la viscosidad sanguínea⁴⁴. Asimismo, también podría conducir a hipertensión a través de un aumento en la expresión de angiotensinógeno⁴⁵, y provocar posteriormente el incremento de la concentración de angiotensina II, un vasoconstrictor potente bien conocido.

Leptina

La leptina es una molécula similar a las citocinas que actúa sobre un receptor de la familia de la IL-6⁴⁶, que también parece asociarse a hipertensión. En diferentes modelos animales, y hasta cierto punto en humanos, la biosíntesis y la liberación de leptina se hallan gobernadas por señales neuroendocrinas que inciden sobre el adipocito, en relación directa con el depósito de masa grasa. El ayuno conduce a un descenso de la expresión de leptina, que se recupera rápidamente

con la realimentación. De esta forma, la leptina parece ser un sensor del flujo de nutrientes al tejido adiposo. Es bien conocido que circula en una proporción directa a diferentes parámetros de obesidad, masa grasa total, porcentaje de masa grasa e IMC. La expresión de leptina en el tejido adiposo subcutáneo es mayor que en el visceral, con un marcado dimorfismo sexual⁴⁷. El tamaño del adipocito también parece importante: los adipocitos de gran tamaño contienen más leptina que los adipocitos pequeños del mismo individuo⁴⁸. Se cree que la señal de la leptina, a través de los receptores de leptina centrales, interactúa con el sistema nervioso simpático⁴⁹. La infusión de leptina conduce a un incremento de la presión arterial⁵⁰. Los ratones transgénicos que sobreexpresan leptina muestran un aumento de la presión arterial, normalizada mediante bloqueo alfaadrenérgico⁵¹. Hallazgos recientes implican al *locus* del gen del receptor de la leptina en la regulación de la presión arterial en humanos⁵².

Transforming growth factor- β (TGF- β)

El TGF β 1 también es una citocina multifuncional, producida por multitud de tipos celulares, que es capaz de regular el crecimiento y la diferenciación celular. La expresión de ARNm de TGF- β es mayor en el tejido adiposo de ratones ob/ob y db/db que en ratones

delgados, y acontece en adipocitos maduros y células de la fracción vascular-estromal⁵³. El TNF- α contribuye al aumento de esta expresión que, a su vez, determinaría una mayor proliferación de las células precursoras de adipocitos⁵⁴. De esta forma, contribuiría a un aumento de la celularidad de las acumulaciones adiposas.

La proteína del TGF- β 1 podría desempeñar un papel en la regulación de la presión arterial en humanos⁵⁵.

Angiotensinógeno

El angiotensinógeno es sintetizado principalmente por el tejido hepático, aunque el ARNm del angiotensinógeno se halla en diferentes tejidos, incluido el adiposo. Constituye un sustrato para la renina, convertida en angiotensina I, el precursor de la angiotensina II. Todavía no se ha dilucidado el significado de la expresión de angiotensinógeno en el tejido adiposo. Se ha sugerido que la angiotensina II influye en la diferenciación adipocitaria a través de la producción de prostaciclina⁵⁶. En la obesidad, la expresión de angiotensinógeno adipocitario se encuentra incrementada y, a diferencia del angiotensinógeno hepático, se halla sujeta a regulación nutricional. Los ciclos de ayuno-realimentación conducen a un aumento y a una disminución en su expresión y secreción, respectivamente. La expresión de ARNm es mayor en el tejido visceral que en el subcutáneo, y podría desempeñar un papel en la regulación del flujo vascular local⁵⁷.

En relación con la hipertensión arterial, el ARNm del angiotensinógeno en tejido adiposo de la rata espontáneamente hipertensa se incrementa en respuesta a la administración de LPS, pero no en la rata control²². Las relaciones del TNF- α con la hipertensión se hallan parcialmente mediatizadas por el angiotensinógeno, como hemos mencionado con anterioridad. De hecho, es interesante reseñar que, en humanos, existen respuestas a la angiotensina II específicas del tejido⁵⁸.

SEÑALES ADIPOCITARIAS Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO

El adipocito también parece hallarse en un nodo obligado de comunicación que interactúa constantemente con el metabolismo lipídico.

Metabolismo de los triglicéridos

Lipoproteinlipasa (LPL)

La LPL es el regulador principal de la deposición de los triglicéridos circulantes en el adipocito. La LPL se halla asociada, tras transcitosis, a los glucosaminglicanos de la superficie luminal de las células endoteliales. La insulina estimula la secreción de LPL mediante cambios postranscripcionales, que en individuos delgados se expresan de forma similar en los tejidos subcutáneo y visceral. Sin embargo, en individuos obesos

los adipocitos viscerales expresan menos LPL (ARNm y proteína) que las células grasas subcutáneas⁵⁹.

Además de la insulina, los glucocorticoides son los estimuladores fisiológicos de la actividad de la LPL y poseen un papel importante en la regulación de la topografía grasa corporal. Se sabe que el tejido adiposo visceral es menos sensible a la insulina, tanto en la supresión de la lipólisis como en la estimulación de LPL. Sin embargo, cuando se somete a la combinación de insulina y dexametasona en cultivo durante 7 días se aprecian unos incrementos muy importantes en la actividad de la LPL a través de un aumento en el ARNm de la LPL, con notables diferencias entre sexos. La relación LPL visceral/subcutánea es mayor en varones que en mujeres, y la LPL visceral es más sensible a la combinación insulina-dexametasona en varones. El incremento de LPL observado en respuesta a la dexametasona sugiere que la redistribución de la grasa abdominal podría estar causada por la LPL, que conduciría a una distribución preferencial de los ácidos grasos de los triglicéridos plasmáticos en el depósito abdominal, por lo que la LPL sería primordial en el desarrollo de la obesidad abdominal⁵⁹.

Por otro lado, la hormona de crecimiento (GH), las catecolaminas y la testosterona (en varones) reducen la LPL tisular grasa¹.

Proteína estimulante de la acilación (ASP)

Se considera que la ASP es el más potente estimulador de la síntesis de triglicéridos en el adipocito humano¹. Éste secreta 3 proteínas de la vía alternativa del complemento: C3 (el tercer componente del complemento), factor B y factor D (adipsina), que interactúan extracelularmente para producir un fragmento de 77 aminoácidos amino-terminal del C3, conocido como C3a. Las carboxipeptidasas del plasma disrumpen rápidamente la arginina terminal de C3a para producir el polipéptido de 76 aminoácidos conocido como "C3a desarginina" o ASP, que entra de nuevo en el adipocito determinando un aumento en la síntesis de triglicéridos. Una vez que los ácidos grasos son liberados de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de los quilomicrones, como resultado de la acción de la LPL, se genera también ASP, determinando a su vez un aumento concomitante de la síntesis de triglicéridos. En el tejido adiposo humano, en el período posprandial, la ASP parece tener una acción secuencial a la de LPL, coordinándose el aclaramiento de triglicéridos circulantes y la secreción de ASP, probablemente a través de una asa paracrina autorreguladora.

La insulina disminuye la expresión del gen de C3, B y de la adipsina, por lo que aumenta la secreción de ASP. Sin embargo, independientemente de la insulina, la ASP también estimula la síntesis de triglicéridos en los adipocitos y fibroblastos de forma más potente que la propia insulina. La obesidad abdominal podría resultar de la disminución de la sensibilidad a la insulina en la supresión de la lipólisis y la estimulación de

LPL por el tejido visceral, así como de la disfunción de la vía de ASP. Así, el tejido adiposo visceral tendría una capacidad limitada para impedir que los ácidos grasos alcancen el hígado, contribuyendo a las anomalías metabólicas características de la obesidad central¹.

En contraste con los modelos animales, la concentración de adipina sérica tiende a hallarse incrementada en la obesidad humana, mientras que la secreción de adipina por el adipocito es normal⁶⁰.

TNF- α y triglicéridos

El TNF- α posee efectos importantes sobre el metabolismo lipídico. Los mecanismos de la inducción de hipertrigliceridemia mediada por citocinas han sido objeto de revisiones⁶¹⁻⁶³. El TNF- α , en situación de infección-inflamación, incrementa la trigliceridemia mediante la estimulación de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁶⁴. En sujetos aparentemente sanos se ha descrito una asociación positiva entre las concentraciones de sTNFR2 y de triglicéridos totales⁶⁵.

IL-6 y triglicéridos

Se ha otorgado un papel preponderante a la IL-6 en la aparición de dislipemia en sujetos con síndrome de resistencia a la insulina⁶⁶. De hecho, la concentración de IL-6 se asocia a la de marcadores de respuesta de fase aguda, incluida la proteína C reactiva, en paralelo a la dislipemia (concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] disminuida y aumento de la trigliceridemia)⁶⁶.

En ratas, la IL-6 inhibe la actividad de la LPL adipocitaria⁶⁷ e incrementa la secreción de triglicéridos por parte del hepatocito⁶⁸. La infusión de IL-6 en humanos determina un aumento en la concentración de ácidos grasos libres (AGL)⁶⁹. La concentración de triglicéridos totales y de la fracción VLDL, así como la de AGL posprandial, también se asocia positivamente a la concentración de IL-6⁷⁰.

Metabolismo del colesterol

Colesterol-ester transfer protein (CETP)

El tejido adiposo humano es rico en ARNm de CETP, probablemente una de las fuentes principales de CETP circulante. La CETP promueve el intercambio de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las lipoproteínas, por lo que es un modulador importante del transporte reverso del colesterol. De hecho, facilita la transferencia de los ésteres de colesterol desde las partículas de HDL a las lipoproteínas apoB ricas en triglicéridos, especialmente VLDL, que se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), para ser aclarados finalmente mediante el sistema de receptores apo B/E. El tejido adiposo es, pues, un órgano de almacenamiento de colesterol; el colesterol periférico es captado

por las partículas de HDL y retornado al hígado. La síntesis y la secreción de CETP en el tejido adiposo se incrementan mediante el ayuno, la dieta rica en colesterol-grasa saturada y la estimulación insulínica¹.

La actividad y la cantidad de CETP se hallan significativamente incrementadas en la obesidad, y se correlaciona negativamente con el cHDL y la razón HDL₂/HDL₃, exhibiendo, pues, un patrón aterógeno⁷¹. También se ha asociado positivamente con la glucemia y la insulinemia.

TNF- α y colesterol

La administración experimental de TNF- α causa hipocolesterolemia en monos⁷². En humanos, las infecciones crónicas que acompañan al sida o a la fibrosis quística determinan la disminución del colesterol total, cLDL y cHDL^{73,74}. Contrariamente a esta observación, el TNF- α aumenta la colesterolemia hasta en un 25%, e incrementa hasta 2,3 veces la actividad de la hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa en ratones C57Bl/6⁷⁵. El TNF- α también es capaz de inducir la maduración de SREBP-1 (*sterol regulatory element binding protein-1*), un factor transcripcional clave en la biosíntesis de colesterol en hepatocitos humanos⁷⁶.

La intensidad, la duración y la secuencia de la hipersecreción de TNF- α podrían contribuir a explicar estos efectos divergentes sobre el metabolismo del colesterol. En sujetos aparentemente sanos, los sTNFR circulan en proporción al colesterol total y al cLDL^{65,77}.

SEÑALES ADIPOCITARIAS Y DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

El *locus* del gen del TNF- α parece influir en la distribución de la grasa corporal que comporta el dimorfismo sexual. Se ha observado que este *locus* ejerció los efectos más significativos sobre la circunferencia de la cintura y el pliegue adiposo suprailíaco en varones, mientras que en mujeres el mayor impacto se produjo sobre la circunferencia y el pliegue del muslo²³. Esto guarda relación con los efectos regionales específicos de cada sexo atribuibles a la LPL, sobre la que actuaría el TNF- α ²³.

Señales adipocitarias y resistencia a la insulina

TNF- α y resistencia a la insulina

La importancia relativa que pueda tener el TNF- α sobre la acción de la insulina se ha evaluado mediante la delección selectiva del gen que codifica para el mismo. Los ratones con esta mutación parecían hallarse parcialmente protegidos de las alteraciones de señalización por el receptor de insulina en los tejidos adiposo y muscular^{78,79}. En humanos, se puede obtener una información similar comparando a individuos con diferentes tasas de transcripción del gen del TNF- α . Aquellos sujetos que poseían un polimorfismo en la

posición -308 del promotor del TNF- α presentaban un incremento de la masa grasa y de la concentración circulante de leptina y a la vez una mayor resistencia a la insulina⁸⁰. En estudios epidemiológicos^{81,82}, este mismo polimorfismo se ha asociado a obesidad, al contenido de masa grasa⁸³ y a la glucemia en ayunas⁸⁴. La secreción de TNF- α proveniente de tejido adiposo también difirió en sujetos no obesos que presentaban discordancia con un polimorfismo del TNF- α en posición -863 (C/A)⁸⁵. Paralelamente a la disminución de la secreción de TNF- α se observaba una concentración de triglicéridos plasmáticos significativamente menor en individuos con el alelo -863/A, quienes también presentaron un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina⁸⁶.

Por otro lado, en los ratones con delección en el TNFR2 (p75^(-/-)) alimentados con una dieta rica en grasa se apreció un consistente menor incremento de peso y una insulinemia más reducida, como expresión de una mayor sensibilidad a la insulina, que en los ratones *wild-type*⁸⁷. En humanos, una mutación en el gen del TNFR2 también se ha asociado con la obesidad, la concentración de leptina y la resistencia a la insulina en sujetos no diabéticos⁸⁸.

IL-6 y resistencia a la insulina

Los ratones con una delección del gen de la IL-6 a los que se indujo obesidad mediante una dieta rica en grasa presentaron una mayor insulinoresistencia que los controles⁸⁹. Esta información se halla aparentemente en contraste con la observada en humanos con diferentes tasas de transcripción del gen de la IL-6. Los sujetos con una mayor tasa constitutiva de transcripción de este gen, con una sustitución en la posición -174 (C/G) del promotor, presentaron una mayor resistencia a la insulina⁹⁰. Sin embargo, en el modelo animal, una depleción total de IL-6 podría ser contraproducente, ya que otras citocinas proinflamatorias (TNF- α) escapan a la regulación por retroalimentación.

La IL-6 circula en el plasma a concentraciones significativas, y quizá representa un factor hormonal que induce resistencia a la insulina en el músculo. La administración de IL-6 recombinante humana (rh-IL6) a sujetos normales indujo los cambios metabólicos hallados usualmente en estados catabólicos, con un incremento, dependiente de la dosis, de la glucosa plasmática y sin que se alteraran significativamente la insulinemia o la concentración de péptido C⁹¹. En otro estudio realizado en pacientes con cáncer, la administración de rh-IL-6 produjo un aumento en el aclaramiento metabólico de glucosa⁶⁹. Sin embargo, estos efectos metabólicos se han observado con tratamiento exógeno a altas dosis. También es importante tener en cuenta el ambiente celular en el que la IL-6 está ejerciendo sus efectos: las citocinas actúan en cascada, y cualquier mínimo cambio puede alterar el resultado final.

De acuerdo con observaciones recientes, la concen-

tración circulante de IL-6 se relaciona, en el hombre, con la acción de la insulina^{36,92-95}, e incluso tiene capacidad predictiva del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)⁹⁶. El riesgo relativo de desarrollar DM-2 en mujeres situadas en el quintil superior de concentración de IL-6 fue de 7,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,7-15,4) en relación con el quintil inferior⁹⁶.

Adiponectina

La adiponectina (también denominada Acrp30 o adipoQ en ratones) es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada y secretada exclusivamente por el tejido adiposo^{97,98}. Constituye el 0,01% de las proteínas plasmáticas totales. Observaciones relativamente recientes sugieren que podría desempeñar un papel en la prevención del desarrollo de resistencia a la insulina inducida por la dieta. La adiponectina determina una disminución de glucosa en estudios realizados en roedores e, *in vitro*, impide la acumulación de lípidos en el tejido musculoesquelético y antagoniza el TNF- α ⁹⁹⁻¹⁰⁴. Cabe destacar que estas anomalías parecen ser independientes del desarrollo de obesidad, ya que los ratones con una delección del gen de la adiponectina muestran una resistencia a la insulina inducida por la dieta, a pesar de un incremento de peso corporal similar al de los ratones control^{104,105}.

En humanos, la adiponectina circula en proporción inversa al grado de resistencia a la insulina¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, aunque los mecanismos implicados en esta asociación no son del todo conocidos. Aunque la insulina ejerce una regulación positiva de la expresión del gen de la adiponectina en roedores, conocido como ApM1^{98,109}, es improbable que se produzca un efecto directo de insulina sobre el ApM1 en humanos, ya que su concentración no varía significativamente en el período posprandial¹¹⁰. Sin embargo, se ha observado que una reducción del 21% en el IMC se sigue de un aumento del 46% en la concentración de adiponectina circulante, sugiriendo una regulación a largo plazo mediada por los cambios en la sensibilidad a la insulina¹¹⁰.

SEÑALES ADIPOCITARIAS RELACIONADAS CON LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1)

El PAI-1 es un inhibidor de las serin-proteasas y un regulador central del sistema fibrinolítico, la defensa natural contra la trombosis. Se une y, rápidamente, inhibe al activador del plasminógeno tisular (tPA) y a la urocinasa (uTPA). Las fuentes principales de síntesis de PAI-1 son los hepatocitos y las células endoteliales, aunque los propios adipocitos también contribuyen de forma significativa^{1,2}. El aumento de la expresión génica y de secreción de PAI-1 por parte del tejido adiposo determina un incremento notable de su concen-

tración en la obesidad, presentando una relación estrecha con los parámetros que definen el síndrome de resistencia a la insulina, en particular con la insulinemia y con la hipertrigliceridemia, el IMC, y con la acumulación adiposa visceral: los explantes de este tejido producen un cantidad significativamente mayor de PAI-1 que el tejido graso subcutáneo del mismo individuo¹¹¹. La cantidad de tejido adiposo visceral determinó un 28% de la varianza de la actividad de PAI-1¹¹². La pérdida de tejido visceral adiposo, y no la pérdida de peso global, ni la disminución de insulinemia o trigliceridemia, se relaciona con la reducción de la concentración de PAI-1¹¹². De hecho, el PAI-1 no se encuentra incrementado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin obesidad¹¹³.

Los principales estímulos de la secreción de PAI-1 en adipocitos en cultivo (3T3-L1) son el TGF- β (aumenta unas 36 veces su secreción), el TNF- α (unas 9 veces) y la insulina (unas 7 veces)⁵³. En humanos, un *clamp* hiperglucémico hiperinsulinémico asociado con la infusión de *intralipid* durante 6 h determinó un aumento en la concentración de PAI-1, que se mantuvo tras 6 h de interrumpir la infusión¹¹⁴.

ESTEROIDES SEXUALES

En el tejido adiposo se hallan presentes dos enzimas con relevancia en el metabolismo de los esteroides sexuales, la 17 β -hidroxiesteroide oxidoreductasa y la aromatasas dependiente del citocromo P-450¹¹⁵. Mediante la primera enzima, la androstendiona (derivada del córtex adrenal) es convertida en testosterona, y la estrona en estradiol. En el tejido adiposo también se produce la aromatización de los andrógenos a estrógenos; es un tejido activo extraglandular productor de ciertas hormonas esteroides, hecho que tiene especial relevancia en la mujer posmenopáusica. Los precursores adrenales C19 se transforman en estrona y estradiol a través de la aromatasas P-450 adipocitaria. El esteroide adrenal más abundante, la DHEAS, se puede transformar en esteroides sexuales activos, dihidrotestosterona y estradiol en varios tejidos, incluida la grasa mesentérica. En estudios sobre diferencias arteriovenosas en el tejido adiposo subcutáneo abdominal se ha evidenciado una liberación neta de testosterona, estradiol y estrona en mujeres, pero no en varones. También se ha observado un claro dimorfismo en la influencia que los esteroides sexuales ejercen sobre la función del tejido adiposo^{1,2} y en la regulación de la actividad de la aromatasas por la insulina y el cortisol, conjuntamente, siendo específico de las mujeres^{1,2}.

En varones obesos, la conversión periférica de testosterona a estradiol y de androstendiona a estrona se halla incrementada en proporción al grado de obesidad, así como la concentración circulante de estrógenos. Sin embargo, sólo la concentración plasmática de estrona se correlaciona significativamente con los teji-

dos visceral y femoral, objetivados mediante tomografía computarizada¹¹⁶.

La tasa de conversión de androstendiona a estrona aumenta en función de la edad y del grado de obesidad, debido a un incremento en la transcripción de la aromatasas P-450, que se halla más elevada en las nalgas y los muslos en relación con el tejido subcutáneo abdominal. Esto determina que su actividad esté aumentada en mujeres con obesidad ginoide^{1,2}.

Los andrógenos y estrógenos activos, producidos localmente en los tejidos periféricos, pueden ejercer su acción a través de su unión a los receptores correspondientes en el mismo tejido en que son producidos.

La importancia que poseen los esteroides sobre la función del tejido adiposo se encuentra reflejada en la observación realizada en ratones transgénicos, en los que la enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 se sobrexprende selectivamente en el tejido adiposo hasta alcanzar una expresión similar a la encontrada en tejido adiposo de pacientes obesos. Esta enzima es capaz de producir glucocorticoides locales a partir de formas inactivas 11-ceto sustituidas. En este modelo se observó el desarrollo de obesidad visceral, que se agravó tras el consumo de una dieta rica en grasa, así como diabetes con insulinorresistencia marcada, hiperlipidemia e hiperfagia a pesar de presentar hiperleptinemia¹¹⁷.

Esta revisión se podría extender a los efectos de los múltiples factores producidos por el tejido adiposo, o sobre los efectos de sustancias producidas fuera del tejido adiposo que interactúan con receptores existentes en el mismo (tablas 1 y 2). No obstante, por motivos de espacio se han resumido los que se consideran más importantes. También cabe destacar la marcada importancia que poseen otros factores en la regulación del metabolismo del tejido adiposo (PPAR- γ o proteínas desacopladoras [UCP]), pero que no han sido abordados porque no se consideran factores hormonales.

Visión global

El adipocito parece diseñado para realizar múltiples funciones de defensa, no sólo física, de protección pasiva de otros órganos y tejidos, sino que también parece ejercer funciones activas de inmunidad innata. Para ello se ha dotado de un poderoso sistema de comunicación que informa en todo momento sobre la presen-

TABLA 1. Proteínas secretadas al torrente sanguíneo por el tejido adiposo

Leptina	Adipsina
Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α)	ASP (proteína estimuladora de la acilación)
Interleucina-6	Adipofilina
TGF- β	AdipoQ/apM1/Adiponectina/Acrp
IGF-I	PG12 y PGF2
MIF (factor inhibidor de los macrófagos)	Factor tisular
PAI-1	Angiotensinógeno

TABLA 2. Receptores del tejido adiposo

<i>Receptores hormonales y de citoquinas</i>	
Leptina (OB-R)	Receptores de TNF- α
Insulina	Receptores de IL-6
Glucagón	TGF- β
GH	Angiotensina II
TSH	<i>Epidermal Growth Factor</i>
Gastrina/CCK-B	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
GIP	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
GLP-1	Adenosina
NPY-Y1	Prostaglandinas
Péptido natriurético atrial	
<i>Receptores sistema nervioso y catecolaminas</i>	
β 1, β 2, β 3, (β 4[?])	Micotínicos (?)
α -1	Muscarínicos (?)
α -2	
<i>Receptores nucleares</i>	
PPAR γ	Andrógenos
RAR/RXR	Estrógenos
T ₃	Progesterona
Glucocorticoides	Vitamina D
<i>Receptores lipoproteínas</i>	
LDL	HDL
VLDL	

cia de señales de alarma. El reconocimiento reciente de que el sistema nervioso parasimpático parece recoger y emitir señales al tejido adiposo no hace más que mostrar una nueva autovía de información¹¹⁸. En este sentido, es interesante revisar la posible filogenia del tejido adiposo. Las hormonas peptídicas adipocinéticas de los insectos son sintetizadas y almacenadas por células neurosecretoras del *corpus cardiacum*, una glándula neuroendocrina conectada con el cerebro del insecto. Estas hormonas ejercen su acción sobre células diana del cuerpo adiposo (*fat body*), desencadenando una serie de procesos de transducción de señales coordinados que culminan en la movilización de hidratos de carbono y lípidos. Un aspecto interesante es que este *fat body* también parece formar parte de un rudimentario sistema inmunitario en el insecto¹¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697-738.
2. Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.
3. Ryden M, Elizalde M, van Harmelen V, Ohlund A, Hoffstedt J, Bringman S, et al. Increased expression of eNOS protein in omental versus subcutaneous adipose tissue in obese human subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:811-5.
4. Manning RD Jr, Hu L, Tan DY, Meng S. Role of abnormal nitric oxide systems in salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:S68-73.
5. Leclercq B, Jaimes EA, Raji L. Nitric oxide synthase and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:185-9.
6. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001;7:1138-43.

7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
8. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. *J Clin Invest* 1994;94:1543-9.
9. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-8.
10. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43:1271-8.
11. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95: 2111-9.
12. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
13. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The Expression of TNF α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111-6.
14. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor- α (TNF- α) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- α in obesity. *Diabetes* 2002;51:1876-83.
15. Hube F, Birgel M, Lee YM, Hauner H. Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1999;29:672-8.
16. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
17. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holllly JM, Yudkin JS, Coppel SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277:E971-5.
18. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46:451-5.
19. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, Gutiérrez C, Casamitjana R, Vendrell J, et al. Richart plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998;47:1757-62.
20. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15: 163-7.
21. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996;27:1009-17.
22. Nyui N, Tamura K, Yamaguchi S, Nakamaru M, Ishigami T, Yabana M, et al. Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:859-67.
23. Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Larochelle P, et al. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension* 2000;36:14-9.
24. Zinman B, Hanley AJG, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:272-8.

25. Dörrffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:113-7.
26. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, Nagy Z, Speer G, Kovacs M, et al. Elevated serum TNF- α levels as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese subjects. *Diabetic Med* 1999;16:207-11.
27. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992;13:151-3.
28. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation and death. *Cell* 1994;76:959-62.
29. Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C, Englemann H, Zwang R, Aderka D, et al. Soluble forms of tumor necrosis factors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO J*, 1990;9:3269-78.
30. Aderka D, Englemann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;175:323-9.
31. Aderka D, Englemann H, Shemer-Avni Y, Hornik V, Galil A, Sarov B, et al. Variation in serum levels of the soluble TNF receptors among healthy individuals. *Lymphokine Cytokine Res* 1992;11:157-9.
32. Aderka D, Sorkine P, Abu-Abid S, Lev D, Setton A, Cope AP, et al. Shedding kinetics of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors after systemic TNF leaking during isolated limb perfusion. Relevance to the pathophysiology of septic shock. *J Clin Invest* 1998;101:650-9.
33. Fernández-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Peñarroja G, et al. Shedding of tumor necrosis factor- α receptors, blood pressure and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E952-9.
34. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
35. Orban Z, Remaley A, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2126-33.
36. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
37. Straub RH, Hense HW, Andus J, Schölmerich J, Riegger AJ, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1340-4.
38. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403.
39. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001;22:2243-52.
40. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996;271:E601-5.
41. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions. *Endocr Rev* 1996;17:64-102.
42. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:872-80.
43. Greenwel P, Iraburu MJ, Reyes-Romero M, Meraz-Cruz N, Casado E, Solis-Herruzo JA, et al. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of alpha 1(I) procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of interleukin-6. *Lab Invest* 1995;72:83-91.
44. Lowe GDO, Rumley A. Coagulation, fibrinolysis and cardiovascular disease. *Fibrinol Proteol* 1999;13:91-8.
45. Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Ohtani R, Okamoto H. Interleukin 6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol* 2000;45:201-6.
46. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-46.
47. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Sewter CP, Digby J, et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes* 1998;47:1384-91.
48. Couillard C, Mauriege P, Imbeault P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, et al. Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:782-8.
49. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270-8.
50. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998;31:409-14.
51. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:1243-52.
52. Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Lindell K, et al. Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3126-31.
53. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997;3:37-48.
54. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997;3:37-48.
55. Li B, Khanna A, Sharma V, Singh T, Suthanthiran M, August P. TGF- β 1 DNA polymorphisms, protein levels and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:271-5.
56. Darimont C, Vassaux G, Ailhaud G, Negrel R. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II. *Endocrinology* 1994;135:2030-6.
57. Van Harmelen V, Elizalde M, Ariapart P, Bergstedt-Lindqvist S, Reynisdottir S, Hoffstedt J, et al. The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:673-8.
58. Boschmann M, Jordan J, Adams F, Christensen NJ, Tank J, Franke G, et al. Tissue-specific response to interstitial angiotensin II in humans. *Hypertension* 2003;41:37-41.
59. Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Brolin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest* 1993;92:2191-8.
60. Sniderman AD, Cianflone KM, Eckel RH. Levels of acylation stimulating protein in obese women before and after moderate weight loss. *Int J Obes* 1991;15:333-6.
61. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 3):S462-72.
62. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin

- and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5: 207-15.
63. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response. *Ann Rev Immunol* 1989; 7:625-55.
 64. Grunfeld C, Feingold KR. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):97-101.
 65. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Castiñeira MJ, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor- α receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1999;146:321-7.
 66. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of the acute-phase reactants and interleukin 6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
 67. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113-6.
 68. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;136: 2143-9.
 69. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T, Endert E, Klein S, Bakker PJ, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E813-9.
 70. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1334-9.
 71. Arai T, Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Kotani K, Fujioka S, et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects. A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1129-36.
 72. Ettlinger WH, Miller LD, Albers JJ, Smith TK, Parks JS. Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin: cholesterol acyltransferase in cynomolgus monkeys. *J Lipid Res* 1990;31:1099-107.
 73. Grunfeld C, Pang M, Doerfler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
 74. Levy E, Gurbindo C, Lacaille F, Paradis K, Thibault L, Seidman E. Circulating tumor necrosis factor- α levels and lipid abnormalities in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1993;34:162-6.
 75. Memon RA, Grunfeld C, Moser AH, Feingold KR. Tumor necrosis factor mediates the effect of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology* 1993; 132:2246-53.
 76. Lawler JF Jr, Yin M, Diehl AM, Roberts E, Chatterjee S. Tumor necrosis factor- α stimulates the maturation of sterol regulatory element binding protein-1 in human hepatocytes through the action of neutral sphingomyelinase. *J Biol Chem* 1998;273:5053-9.
 77. Benjafeld AV, Wang XL, Morris BJ. Tumor necrosis factor receptor 2 gene (TNFRSF1B) in genetic basis of coronary artery disease. *J Mol Med* 2001;79:109-15.
 78. Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, Pasparakis M, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor- α gene. Metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* 1997;46:1526-31.
 79. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 610-614.
 80. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Casamitjana R, Vendrell J, Fernández-Castañer M, et al. The TNF- α Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997;46:1468-72.
 81. Herrmann SM, Ricard S, Nicaud V, Mallet C, Arveiler D, Evans A, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor- α gene, coronary heart disease and obesity. *Eur J Clin Invest* 1998;28:59-66.
 82. Brand E, Schorr U, Kunz I, Kertmen E, Ringel J, Distler A, et al. Tumor necrosis factor alpha -308 G/A polymorphism in obese Caucasians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25: 581-5.
 83. Hoffstedt J, Eriksson P, Hellstrom L, Rossner S, Rydén M, Arner P. Excessive fat accumulation is associated with the TNF alpha-308 G/A promoter polymorphism in women but not in men. *Diabetologia* 2000; 43:117-20.
 84. Ishii T, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Maruyama H, Saruta T. Tumor necrosis factor alpha gene G-308A polymorphism, insulin resistance, and fasting plasma glucose in young, older, and diabetic Japanese men. *Metabolism* 2000;49:1616-8.
 85. Skoog T, Eriksson P, Hoffstedt J, Rydén M, Hamsten A, Arner P. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) polymorphisms -857C/A and -863C/A are associated with TNF- α secretion from human adipose tissue. *Diabetologia* 2001;44:654-55.
 86. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) -863C/A polymorphism is associated with insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002;45:149-50.
 87. Schreyer SA, Chua SC, LeBoeuf RC. Obesity and diabetes in TNF- α receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998;102:402-11.
 88. Fernández-Real JM, Vendrell J, Ricart W, Broch M, Gutiérrez C, Casamitjana R, et al. A Polymorphism of the tumor necrosis factor receptor-2 gene is associated with obesity, leptin levels and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:831-7.
 89. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002;8:75-9.
 90. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutiérrez C, Casamitjana R, Pugeat M, et al. Interleukin 6 and insulin sensitivity. *Diabetes* 2000;49:517-20.
 91. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4167-70.
 92. Makin T, Noguchi Y, Yoshikawa T, Doi C, Nomura K. Circulating interleukin 6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br J Surg* 1998;85:1658-62.
 93. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001;9:414-7.
 94. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-51.
 95. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
 96. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
 97. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
 98. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF A

- novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
99. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108:1875-81.
 100. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
 101. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
 102. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
 103. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
 104. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin. *Nat Med* 2002;8:731-7.
 105. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6.
 106. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
 107. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
 108. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
 109. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;18:10697-703.
 110. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
 111. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-7.
 112. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D, Alessi MC, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:312-7.
 113. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994;43:104-9.
 114. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290-3.
 115. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes* 1998;22:1145-58.
 116. Tchernof A, Despres JP, Belanger A, Dupont A, Prud'homme D, Moorjani S, et al. Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men. *Metabolism* 1995;44:513-9.
 117. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166-70.
 118. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat - functional implications. *J Clin Invest* 2002;110:1243-50.
 119. Van der Horst DJ, Van Marrewijk WJ, Diederik JH. Adipokinetic hormones of insect: release, signal transduction, and responses. *Int Rev Cytol* 2001;211:179-240.